

PCT/JP2004/013627

24. 9. 2004

日 本 国 特 許 庁
JAPAN PATENT OFFICE

REC'D 11 NOV 2004

WIPO

PCT

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日
Date of Application: 2003年 9月22日

出 願 番 号
Application Number: 特願2003-329796
[ST. 10/C]: [JP2003-329796]

出 願 人
Applicant(s): 日清キョーリン製薬株式会社

PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

2004年10月28日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

小 川 洋

BEST AVAILABLE COPY

出証番号 出証特2004-309742C

【書類名】 特許願
【整理番号】 N0419SP01
【あて先】 特許庁長官殿
【国際特許分類】 A61K 31/00
【発明者】
 【住所又は居所】 埼玉県入間郡大井町鶴ヶ岡 5 丁目 3 - 1 日清キョーリン製薬株式会社 創業研究所内
 【氏名】 清水 登
【特許出願人】
 【識別番号】 398014458
 【氏名又は名称】 日清キョーリン製薬株式会社
【代理人】
 【識別番号】 100079108
 【弁理士】
 【氏名又は名称】 稲葉 良幸
【選任した代理人】
 【識別番号】 100080953
 【弁理士】
 【氏名又は名称】 田中 克郎
【選任した代理人】
 【識別番号】 100093861
 【弁理士】
 【氏名又は名称】 大賀 眞司
【手数料の表示】
 【予納台帳番号】 011903
 【納付金額】 21,000円
【提出物件の目録】
 【物件名】 特許請求の範囲 1
 【物件名】 明細書 1
 【物件名】 図面 1
 【物件名】 要約書 1

【書類名】特許請求の範囲**【請求項 1】**

5-アミノサリチル酸又はその塩と、変色防止剤と、を製剤化してなる固形製剤。

【請求項 2】

80℃で1週間の保存前後において、CIE L A B色空間における前記固形製剤の色差が10.5以下である請求項1に記載の固形製剤。

【請求項 3】

CIE L A B色空間における前記色差が、7.0以下である、請求項2に記載の固形製剤。

【請求項 4】

前記変色防止剤は、チオール化合物、スルフィド化合物、酸無水物、及び吸湿性化合物からなる群から選択される少なくとも1種を含む、請求項1ないし3のうち何れか一項に記載の固形製剤。

【請求項 5】

前記チオール化合物は、チオリソゴ酸、チオグリコール酸、L-システイン、又はN-アセチル-L-システイン、あるいはこれらの塩である、請求項4に記載の固形製剤。

【請求項 6】

前記スルフィド化合物は、ビオチン又はメチオニン、あるいはこれらの塩である、請求項4に記載の固形製剤。

【請求項 7】

前記酸無水物は、無水フタル酸、無水イサトン酸、無水4,5-ジクロロフタル酸、ピロメリット酸二無水物、無水ノルボルネン-2,3-ジカルボン酸、2,3-ピリジンジカルボン酸無水物、3,4-ピリジンジカルボン酸無水物、2,3-ナフタレンジカルボン酸無水物、5-(2,5-ジオキソテトラヒドリルフリル)-3-シクロヘキセン-1,2-ジカルボン酸無水物、1,2,4-ベンゼントリカルボン酸無水物、ジフェン酸無水物、又は3,3',4,4'-ベンゾフェノンテトラカルボン酸二無水物である、請求項4に記載の固形製剤。

【請求項 8】

前記吸湿性化合物は、塩化カルシウム、塩化マグネシウム、酸化カルシウム、酸化マグネシウム、硫酸マグネシウム、炭酸カリウム、又は炭酸カルシウムあるいはこれらの無水物である、請求項4に記載の固形製剤。

【請求項 9】

5-アミノサリチル酸又はその塩とともに、変色防止剤を用いる、5-アミノサリチル酸固形製剤の保存方法。

【書類名】明細書

【発明の名称】変色改善された5-アミノサリチル酸固形製剤およびその保存方法

【技術分野】

【0001】

本発明は、5-アミノサリチル酸含有医薬組成物の変色防止技術に係わるものである。

【背景技術】

【0002】

従来から、5-アミノサリチル酸は、潰瘍性大腸炎及びクローン病の治療に用いられているが、経口投与により罹患部位である結腸又は直腸に到達させるために、徐放性や持続放出性を有する固形製剤として利用されている。たとえば、5-アミノサリチル酸を経口投与可能な担体と共に、エチルセルロース等で被覆した被覆顆粒（たとえば、特許文献1参照）や、被覆材料として、陰イオン性カルボキシルアクリルポリマー等の陰イオン性ポリマーを用いた経口投与用組成物（たとえば、特許文献2参照）が提案されている。

【0003】

より具体的には、前記特許文献1では、5-アミノサリチル酸を含有する固形製剤を経口投与可能な形態とするため、賦形剤、結合剤、滑沢剤および崩壊剤と、主薬である5-アミノサリチル酸を混合し、顆粒等に成形し、次いでエチルセルロース等のフィルムコーティング剤で皮膜を施し、その後錠剤とする固形製剤を開示している。そして、これらの5-アミノサリチル酸固形製剤は、光や酸化によって褐色に変化（以下「褐変」という。）することが知られており、かかる褐変に対する対策として、遮光包装をすることや脱酸素剤とともに封入すること等が講じられてきた。

【0004】

ところが、最近では、特に夏期等の高温保存時において、5-アミノサリチル酸が褐変し、これを患者に投与する医師や、服用する患者等に不安感を与えるという問題が目立ってきた。

【0005】

この点に関して、最近の研究によれば、5-アミノサリチル酸がアルカリの存在下で特に不安定であり、酸化により5-アミノサリチル酸キノンイミンに変化し、さらに自動酸化によって、二量体、三量体、あるいは四量体以上のポリマーを形成し、強烈な茶褐色に着色変化することが明らかにされている（たとえば、非特許文献1参照）。その結果、5-アミノサリチル酸固形製剤は、上述のとおり、酸化によって徐々に化学変化することにより、製剤自体が褐変するものと考えられる。

【0006】

5-アミノサリチル酸固形製剤は、その保存、輸送、調剤業務等を簡便にするため、通例、脱酸素剤と共に褐色ビンに詰められ、あるいはセロファン、低密度ポリエチレンを包材としてストリップパック包装や、塩化ビニル、ポリプロピレン等を包材としたプレスースルーパックシート包装が施されて上で流通されている。

【0007】

また、光や酸化による褐変を防ぐために、脱酸素剤と共にアルミ箔等のガスバリアー性の包材で包装することも行われている。たとえば、5-アミノサリチル酸固形製剤の高温保存時の褐変は、錠剤内部の添加剤由来の水分が蒸発し、この水蒸気が褐変を加速度的に促進しているという知見に基づき、吸水剤および吸湿剤の少なくとも一方と共にガスバリアー性の包材で密封包装し、さらに5-アミノサリチル酸の酸化を防止するため、脱酸素剤としてエージレスTM（三菱ガス化学製）を使用することで、褐変の発生を抑制する報告例がある（たとえば、特許文献3参照）。

【0008】

しかしながら、包装形態の改善だけでは、包装を薬局で開封した後の変色防止には効果がないため、新たな褐変防止策が求められている。

【0009】

一方で、5-アミノサリチル酸の安定な液体製剤が開示されている（たとえば、特許文

献4および5、非特許文献2参照)。液体製剤(注腸剤)の変色を防止するために、抗酸化剤であるアスコルビン酸やそのナトリウム塩、メタ重亜硫酸塩、金属錯化剤EDTAが有効である旨の開示がされているが、これらの添加剤が5-アミノサリチル酸固形製剤にも同様な効果を与えるかは不明である。特に、抗酸化剤として、メタ重亜硫酸塩や亜硫酸水素塩を添加した5-アミノサリチル酸固形製剤は、5-アミノサリチル酸の安定化に寄与するが、添加量にも依存して、アレルギー誘発、硫黄臭、包材の腐食という問題が生じるため、本発明に係る固形製剤への添加剤としての使用には不向きである。

【特許文献1】特表昭58-501174号公報

【特許文献2】特表昭57-500432号公報

【特許文献3】特開平10-015032号公報

【特許文献4】USP 4,657,900

【特許文献5】特開平3-47161号公報

【非特許文献1】J. Jensen et al., International Journal of Pharmaceutics, 88 (1992) pp177-187

【非特許文献2】Lancet, Aug. 8, 1981, pp270-271

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0010】

そこで、本発明は、かかる事情に鑑み、5-アミノサリチル酸固形製剤の褐変を抑制し、5-アミノサリチル酸固形製剤の製造時の製剤としての性状を、長期間保持させることを目的とする。

【課題を解決するための手段】

【0011】

本発明者は、鋭意研究した結果、5-アミノサリチル酸製剤に特定の化合物を添加することにより、5-アミノサリチル酸固形製剤の褐変を抑制できることを見出し、本発明を完成するに至った。

【0012】

すなわち、本発明は、

- (1) 5-アミノサリチル酸又はその塩と、変色防止剤と、を製剤化してなる固形製剤、
- (2) 80℃で1週間の保存前後において、CIELAB色空間における前記固形製剤の色差が10.5以下である前記(1)に記載の固形製剤、
- (3) CIELAB色空間における前記色差が、7.0以下である、前記(2)に記載の固形製剤、
- (4) 前記変色防止剤は、チオール化合物、スルフィド化合物、酸無水物、及び吸湿性化合物からなる群から選択される少なくとも1種を含む、前記(1)ないし(3)のうち何れかに記載の固形製剤、
- (5) 前記チオール化合物は、チオリンゴ酸、チオグリコール酸、L-システイン、又はN-アセチル-L-システイン、あるいはこれらの塩である、前記(4)に記載の固形製剤、
- (6) 前記スルフィド化合物は、ビオチン又はメチオニン、あるいはこれらの塩である、前記(4)に記載の固形製剤、
- (7) 前記酸無水物は、無水フタル酸、無水イサトン酸、無水4,5-ジクロロフタル酸、ピロメリット酸二無水物、無水ノルボルネン-2,3-ジカルボン酸、2,3-ピリジンジカルボン酸無水物、3,4-ピリジンジカルボン酸無水物、2,3-ナフタレンジカルボン酸無水物、5-(2,5-ジオキソテトラヒドロリル)-3-シクロヘキセン-1,2-ジカルボン酸無水物、1,2,4-ベンゼントリカルボン酸無水物、ジフェン酸無水物、又は3,3',4,4'-ベンゾフェノンテトラカルボン酸二無水物である、前記(4)に記載の固形製剤、
- (8) 前記吸湿性化合物は、塩化カルシウム、塩化マグネシウム、酸化カルシウム、酸化マグネシウム、硫酸マグネシウム、炭酸カリウム、又は炭酸カルシウム、あるいはこれら

の無水物である、前記(4)に記載の固形製剤、

(9) 5-アミノサリチル酸又はその塩とともに、変色防止剤を用いる、5-アミノサリチル酸固形製剤の保存方法、

(10) 80℃で1週間の保存前後において、CIE L A B色空間における前記固形製剤の色差が10.5以下である、前記(9)に記載の保存方法、

(11) CIE L A B色空間における前記色差が、7.0以下である、前記(10)に記載の保存方法、

(12) 前記変色防止剤は、チオール化合物、スルフィド化合物、酸無水物、及び吸湿性化合物からなる群から選択される少なくとも1種を含む、前記(9)ないし(11)のうち何れかに記載の保存方法、

(13) 前記チオール化合物は、チオリンゴ酸、チオグリコール酸、L-システイン、又はN-アセチル-L-システイン、あるいはこれらの塩である、前記(12)に記載の保存方法、

(14) 前記スルフィド化合物は、ビオチン又はメチオニン、あるいはこれらの塩である、前記(12)に記載の保存方法、

(15) 前記酸無水物、は無水フタル酸、無水イサトン酸、無水4,5-ジクロロフタル酸、ピロメリット酸二無水物、無水ノルボルネン-2,3-ジカルボン酸、2,3-ピリジンジカルボン酸無水物、3,4-ピリジンジカルボン酸無水物、2,3-ナフタレンジカルボン酸無水物、5-(2,5-ジオキソテトラヒドロリル)-3-シクロヘキセン-1,2-ジカルボン酸無水物、1,2,4-ベンゼントリカルボン酸無水物、ジフェン酸無水物、又は3,3',4,4'-ベンゾフェノンテトラカルボン酸二無水物である、前記(12)に記載の保存方法、

(16) 前記吸湿性化合物は、塩化カルシウム、塩化マグネシウム、酸化カルシウム、酸化マグネシウム、硫酸マグネシウム、炭酸カリウム、又は炭酸カルシウム、あるいはこれらの無水物である、前記(12)に記載の保存方法等、を提供する。

【0013】

本発明によれば、特に、ラジカルスカベンジ作用、脱水作用又は吸湿作用を有する変色防止剤を、5-アミノサリチル酸固形製剤に添加することにより、5-アミノサリチル酸固形製剤の褐変を抑制することが可能になる。

【0014】

なお、本発明で用いる用語「変色防止剤」とは、製剤としての有効性成分である5-アミノサリチル酸又はその塩の変色、特に褐変を抑制するのに適し、製剤学的に許容できる化合物を総称する。

【0015】

また、本発明で用いる用語「CIE L A B色空間」とは、国際照明委員会で規定されるL a b表示系のことをいう。このCIE L A B色空間(JIS Z 8729)では、色を3つの項、L*、a* およびb* を使って定義され、項L* は、色の明るさを定義し、項a* およびb* は、共にある与えられた色の色相及び色度特性を定義する。そして、本発明で使用する用語「CIE L A B色空間における色差(以下「 ΔE^* 」という。)」とは、本発明に係る固形製剤の保存前後における2色間の差異を定義するものであり、 ΔE^* が大きいほど、2色間の差異が大きくなる。

【0016】

さらに、本発明で用いる「吸湿性化合物」とは、水蒸気等の湿分をそのまま吸収して、そのまま保持できる機能を備えた化合物や、水蒸気等の湿分の凝集によって生じ他水分を吸収してそのまま保持できる機能を備えた化合物をいう。

【0017】

さらにまた、本発明で用いる用語「固形製剤」とは、散剤、顆粒剤、錠剤等の固形の剤型をすべて包含する。

【発明の効果】

【0018】

本発明に係る固形製剤によれば、5-アミノサリチル酸又はその塩に、変色防止剤として、たとえば、チオール化合物、スルフィド化合物、酸無水物、及び吸湿性化合物の少なくとも1種を添加して、保存時の褐変を効果的に抑制することができる。

【発明を実施するための最良の形態】

【0019】

以下の実施形態は、本発明を説明するための例示であり、本発明をこの実施形態にのみ限定する趣旨ではない。本発明は、その要旨を逸脱しない限り、後述する実施形態を変更して実施することができる。

【0020】

本発明に係る固形製剤は、5-アミノサリチル酸又はその塩と、変色防止剤とを含有する。本発明に用いられる有効成分である5-アミノサリチル酸は、たとえば、日清キョーリン製薬(株)から、ペンタサ錠TMとして市販されている。また、後述するように、5-アミノサリチル酸徐放性顆粒の製法は、たとえば、WO 03/032952号に開示されている。

【0021】

さらに、本発明に用いられる5-アミノサリチル酸の塩には、薬理上許容される酸性塩が包含され、たとえば、塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩などの無機酸の塩；酢酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、シュウ酸塩、マロン酸塩、コハク酸塩、クエン酸塩、リンゴ酸塩などのカルボン酸の塩；メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩などのようなスルホン酸の塩；グルタミン酸塩、アスパラギン酸塩などのようなアミノ酸の塩等を挙げることができる。5-アミノサリチル酸の酸性塩として好適には、塩酸塩又は硫酸塩であり、さらに好適には塩酸塩である。

【0022】

さらにまた、本発明に用いられる5-アミノサリチル酸の塩には、薬理上許容される塩基性塩が包含され、たとえば、リチウム塩、ナトリウム塩、カリウム塩のようなアルカリ金属との塩；カルシウム塩、マグネシウム塩のようなアルカリ土類金属との塩；アンモニウム塩；又はトリエチルアミン塩、ジイソプロピルアミン塩、シクロヘキシルアミン塩のような有機塩基との塩を挙げることができる。5-アミノサリチル酸の塩基性塩として好適には、アルカリ金属との塩又はアンモニウム塩であり、さらに好適にはナトリウム塩又はアンモニウム塩である。

【0023】

本発明に用いられる製剤学的に許容できる変色防止剤としては、たとえば、チオール化合物、スルフィド化合物、酸無水物又は吸湿性化合物を挙げることができる。

【0024】

とりわけ、本発明に利用される変色防止剤を添加することにより、本発明に係る固形製剤の保存時における褐変が抑制される。具体的な褐変抑制の指標として、本発明では、特定条件下における前記固形製剤の保存前後において、CIELAB色空間(JIS Z 8729)における色差 ΔE^* が、10.5以下である場合、良好な褐変の抑制が認められる。好適には、前記色差 ΔE^* が7.0以下であり、さらに好適には前記色差 ΔE^* が6.5以下である。

【0025】

前記チオール化合物の具体例としては、チオリンゴ酸、チオグリコール酸、L-システイン、N-アセチル-L-システイン又はグルタルチオン、あるいはこれらの塩等を挙げることができる。チオール化合物として好適には、チオグリコール酸又はチオグリコール酸ナトリウム塩や、チオリンゴ酸、L-システイン、又はN-アセチル-L-システイン、あるいはこれらのナトリウム塩、カリウム塩、塩酸塩である。

【0026】

前記スルフィド化合物の具体例としては、ビオチン又はメチオニン、あるいはこれらの

塩を挙げることができる。

【0027】

前記酸無水物の具体例としては、無水フタル酸、無水イサトン酸、無水4,5-ジクロロフタル酸、ピロメリット酸二無水物、無水ノルボルネン-2,3-ジカルボン酸、2,3-ピリジンジカルボン酸無水物、3,4-ピリジンジカルボン酸無水物、2,3-ナフタレンジカルボン酸無水物、5-(2,5-ジオキソテトラヒドリルフリル)-3-シクロヘキセン-1,2-ジカルボン酸無水物、1,2,4-ベンゼントリカルボン酸無水物、ジフェン酸無水物、又は3,3',4,4'-ベンゾフェノンテトラカルボン酸二無水物等を挙げることができる。酸無水物として好適には、無水フタル酸、3,4-ピリジンジカルボン酸無水物、2,3-ナフタレンジカルボン酸無水物、3,3',4,4'-ベンゾフェノンテトラカルボン酸二無水物である。

【0028】

前記吸湿性化合物の具体例としては、塩化カルシウム、塩化マグネシウム、酸化カルシウム、酸化マグネシウム、硫酸マグネシウム、炭酸カリウム、炭酸カルシウム、又はこれらの無水物、水和物等が挙げることができる。吸湿性化合物として好適には、無水塩化マグネシウムである。

【0029】

さらに、本発明に係る変色防止剤は、各種の化合物を単独若しくは組み合わせて用いることもできる。

【0030】

そして、本発明に用いる変色防止剤の添加量は、5-アミノサリチル酸又はその塩に対して、0.1~100重量%、より好ましくは0.1~50重量%、さらに好ましくは0.5~20重量%であることが好ましい。変色防止剤の添加量として、0.1重量%以下では、変色防止の効果が得られないおそれがある。

【0031】

本発明に係る固形製剤の投与形態は特に制限されないが、経口的に投与することが好ましい。経口投与のための剤型は、たとえば、錠剤、被覆錠剤、丸剤、細粒剤、顆粒剤、散剤、カプセル剤などが好ましい。

【0032】

本発明に係る固形製剤の投与量は、症状、年齢、体重などの条件により適宜選定されるが、成人一日あたり500~5000mg、好ましくは1000~4500mg、さらに好ましくは1500~4000mgである。

【0033】

本発明に係る固形製剤は、慣用されている製剤化方法によって得られるものであり、通常用いられている賦形剤（たとえば、結晶セルロース、乳糖、白糖、でんぷん、マンニトール等）、結合剤（たとえば、アラビアゴム、カルボキシメチルセルロース、ポリビニルピロリドン等）、崩壊剤（たとえば、炭酸カルシウム、カルボキシメチルセルロースカルシウム等）、滑沢剤（ステアリン酸マグネシウム、タルク等）、矯味矯臭剤（たとえば、通常使用される甘味料、酸味料、香料等を挙げることができる。）等の添加剤を使用することができ、一般に医薬品製剤の原料として用いられる成分を配合して常法により製剤化される。

【0034】

具体的には、5-アミノサリチル酸又はその塩に、製剤学的に許容できる変色防止剤およびその他の添加剤を添加し、溶媒存在下に造粒し、顆粒剤、散剤とすることができる。その後、さらに打錠し、錠剤に成形することができる。

【0035】

また、WO 81/02671号公報やWO 03/32952号公報等の開示されている5-アミノサリチル酸の顆粒状物にエチルセルロース等の皮膜を施した顆粒状物に変色防止剤およびその他の添加剤を添加して、錠剤を成形することもできる。

【0036】

次に、本発明に係る保存方法について説明する。5-アミノサリチル酸又はその塩とともに、本発明の変色防止剤を添加して形成される5-アミノサリチル酸固形製剤は、前記変色防止剤を添加しない5-アミノサリチル酸固形製剤と比して、高温保存時の5-アミノサリチル酸の褐変が改善される。

【0037】

以下に、本発明に係る変色防止剤の有利な効果を示すため、参考例、実施例、比較例を示すが、これらは例示的なものであって、本発明はいかなる場合にも、以下の具体例に制限されるものではない。なお、特に断りがない限り、「%」は重量%を示す。

(調剤例：徐放性顆粒の調製)

5-アミノサリチル酸1000gに、10%ポビドン水溶液を加えて練合し、押し出し造粒法により造粒した後に乾燥させた。乾燥後に得られた顆粒を整粒して、10~30メッシュの素顆粒を得た。次いで、素顆粒500gに対して、1%エチルセルロース水溶液1000gを流動層で噴霧し、乾燥、篩過して10~30メッシュの徐放性顆粒を得た。このようにして得られた徐放性顆粒の組成は、5-アミノサリチル酸；94.0%、ポビドン；5.0%、エチルセルロース；1.0%であった。

[参考例1]

(混合末の調製)

前述の調剤例にて得られた徐放性顆粒20gに、結晶セルロース9.85gとステアリン酸マグネシウム0.15gとを加えて混合して混合末を得た。

(保存試験)

前記混合物5gをガラス瓶に入れて蓋をした。その後、80℃で1週間保存した。

【0038】

保存前と保存後の混合末の色調(L^* 、 a^* 、 b^*)を分光測色計(ミノルタ(株)製：分光測色計CM-3500d)で測定し、保存前後における色差(ΔE^*)を、下記の式に基づき算出した。

【化1】

$$\Delta E^* = \sqrt{(L_1^* - L_2^*)^2 + (a_1^* - a_2^*)^2 + (b_1^* - b_2^*)^2} \quad \text{式(1)}$$

式中、 L_1^* 、 a_1^* 、 b_1^* は、保存前の色調の値であり、 L_2^* 、 a_2^* 、 b_2^* は、保存後の色調の値である。

[実施例1]

(混合末の調製)

前述の調整例にて得られた徐放性顆粒20gに、結晶セルロース6.85gとステアリン酸マグネシウム0.15gと、変色防止剤3gを加えて混合して混合末を得た。

(保存試験)

前記混合末5gをガラスビンに入れて蓋をした。その後、80℃で1週間保存した、前述の参考例1と同様に、保存前後の色調を測定し、保存前後における色差を算出した。

【0039】

そして、色差が0の場合、100%として、参考例1の色差の値以上の場合、0%とする変色防止率を算出した。

【0040】

図1は、本発明に係る変色防止剤を添加し、5-アミノサリチル酸含有固形製剤の色差及び変色防止率の値の結果を示す。

[比較例1]

本発明に係る変色防止剤の代わりに亜硫酸水素ナトリウムを使用した以外は、実施例1

と同様に、混合末を調整し、保存試験を行った。その結果を図1に示す。

〔比較例2〕

本発明に係る変色防止剤の代わりにピロ亜硫酸ナトリウムを使用した以外は、実施例1と同様に、混合末を調整し、保存試験を行った。その結果を図1に示す。

〔比較例3〕

本発明に係る変色防止剤の代わりにアスコルビン酸を使用した以外は、実施例1と同様に、混合末を調整し、保存試験を行った。その結果を図1に示す。

〔比較例4〕

本発明に係る変色防止剤の代わりにエデト酸ナトリウムを使用した以外は、実施例1と同様に、混合末を調整し、保存試験を行った。その結果を図1に示す。

〔参考例2〕

(錠剤の調製)

参考例1で得られた混合末300mgを圧縮機(理研油圧パワー、P-1B;理研精機(株)製)で直径9mmの錠剤に成形した。

(保存試験)

前述の錠剤の調製で得られた錠剤のうち5錠を、ガラス瓶に入れて蓋をした。その後、80℃で1週間保存した。

【0041】

保存前と保存後の混合末の色調(L^* 、 a^* 、 b^*)を分光測色計(ミノルタ(株)製:分色測色計CM-3500d)で測定し、保存前後における色差(ΔE^*)を、前述の式(1)に基づき算出した。

【0042】

なお、色差の値は前記5錠の平均から求めた。

〔実施例2〕

実施例1で得られた混合末300mgを圧縮機(理研油圧パワー、P-1B;理研精機(株)製)で直径9mmの錠剤に成形した。

(保存試験)

前述の錠剤の調製で得られた錠剤のうち5錠を、ガラス瓶に入れて蓋をした。その後、80℃で1週間保存した。

【0043】

保存前と保存後の混合末の色調(L^* 、 a^* 、 b^*)を分光測色計(ミノルタ(株)製:分色測色計CM-3500d)で測定し、保存前後における色差(ΔE^*)を、前述の式(1)に基づき算出した。

【0044】

なお、色差の値は前記5錠の平均から求めた。

【0045】

そして、色差が0の場合、100%として、参考例2の色差の値以上の場合、0%とする変色防止率を算出した。

【0046】

実施例2で得られた色差(ΔE^*)および変色防止率の結果を図1に示す。

【0047】

図1に示す結果から明らかなように、本発明に係る変色防止剤を添加した5-アミノサリチル酸固形製剤は、80℃で1週間の保存前後における色差(ΔE^*)は、10.5以下の値であり、比較例1ないし4よりもその色差の値は小さいことが判明した。これは、本発明に係る変色防止剤により、固形製剤の有効成分である5-アミノサリチル酸の褐変が抑制された結果であると推測される。

【0048】

特に、本発明に係る変色防止剤による5-アミノサリチル酸の褐変の抑制効果は、混合末で著明であることが明らかとなった。

【図面の簡単な説明】

【0049】

【図1】本発明に係る変色防止剤を添加した5-アミノサリチル酸固形製剤における、変色防止効果の結果を示す図である。

【書類名】 図面
【図 1】

化合物名	混合末			錠剤	
		色差 (ΔE^*)	変色防止率 (%)		変色防止率 (%)
チオリンゴ酸		1.53	93		
L-システイン		4.07	79		58
N-アセチル-L-システイン		5.03	75		70
無水フタル酸		3.12	86		38
3,4-ピリジンジカルボン酸無水物	実施例1	5.84	75	実施例2	61
2,3-ナフタレンジカルボン酸無水物		6.27	74		65
3,3',4,4'-ペンゾフェノンテトラカルボン酸二無水物		6.30	73		67
塩化マグネシウム(無水)		3.48	84		51
亜硫酸水素ナトリウム		11.95	43		76
ピロ亜硫酸ナトリウム	比較例1	11.80	48	—	—
アスコルビン酸	比較例2	23.52	0	—	—
エデト酸ナトリウム	比較例3	22.30	0	—	—
	比較例4			—	—

【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 5-アミノサリチル酸固形製剤の褐変を抑制し、5-アミノサリチル酸固形製剤の製造時の製剤としての性状を、長期間保持させることを目的とする。

【解決手段】 5-アミノサリチル酸又はその塩と、変色防止剤と、を製剤化してなる固形製剤であって、80℃で1週間の保存前後において、CIELAB色空間における前記固形製剤の色差が10.5以下である固形製剤を開示する。そして、前記変色防止剤は、チオール化合物、スルフィド化合物、酸無水物、および吸湿性化合物からなる群から選択される少なくとも1種を含むことを特徴とする。

【選択図】 図1

認定・付加情報

特許出願の番号	特願 2003-329796
受付番号	50301561274
書類名	特許願
担当官	第五担当上席 0094
作成日	平成15年 9月24日

<認定情報・付加情報>

【提出日】 平成15年 9月22日

特願 2003-329796

出願人履歴情報

識別番号

[398014458]

1. 変更年月日

1998年 2月16日

[変更理由]

新規登録

住所

東京都千代田区神田錦町三丁目1番地

氏名

日清キョーリン製薬株式会社

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.